



TITLE:

傍神経節腫を合併した腎細胞癌の1例

AUTHOR(S):

住吉, 崇幸; 清水, 洋祐; 井上, 貴博; 大久保, 和俊; 渡部, 淳; 神波, 大己; 吉村, 耕治; ... 賀本, 敏行; 住吉, 真治; 小川, 修

CITATION:

住吉, 崇幸 ...[et al]. 傍神経節腫を合併した腎細胞癌の1例. 泌尿器科紀要 2011, 57(8): 429-433

ISSUE DATE:

2011-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/145946>

RIGHT:

許諾条件により本文は2012-09-01に公開

傍神経節腫を合併した腎細胞癌の1例

住吉 崇幸^{1*}, 清水 洋祐¹, 井上 貴博¹, 大久保和俊¹
 渡部 淳^{1**}, 神波 大己¹, 吉村 耕治¹, 兼松 明弘¹
 中村英二郎^{1***}, 西山 博之¹, 賀本 敏行^{1****}, 住吉 真治²
 小川 修¹

¹京都大学大学院医学研究科泌尿器科講座, ²京都大学大学院医学研究科病理診断部

A CASE OF RENAL CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH PARAGANGLIOMA

Takayuki SUMIYOSHI¹, Yosuke SHIMIZU¹, Takahiro INOUE¹, Kazutoshi OKUBO¹,
 Jun WATANABE¹, Tomomi KAMBA¹, Koji YOSHIMURA¹, Akihiro KANEMATSU¹,
 Eijiro NAKAMURA¹, Hiroyuki NISHIYAMA¹, Toshiyuki KAMOTO¹, Shinji SUMIYOSHI²
 and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²The Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University Graduate School of Medicine

A 64-year-old man was referred to our hospital for the treatment of left renal cell carcinoma associated with a tumor located on the back of the inferior vena cava. At first the tumor located on the back of the inferior vena cava was suspected to be lymph node metastasis of renal cell carcinoma. A more detailed examination at our hospital revealed elevation of vanillylmandelic acid in urine and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine uptake in the tumor. We diagnosed the tumor as paraganglioma and operated both tumors at the same time. Histological examination revealed chromophobe renal cell carcinoma and paraganglioma. His important to discriminate paraganglioma in the renal cell carcinoma that has an atypical swelling of lymph node.

(Hinyokika Kiyo 57 : 429-433, 2011)

Key words : Renal cell carcinoma, Paraganglioma

緒 言 症 例

副腎髄質以外の傍神経節から発生する腫瘍は傍神経節腫（パラガングリオーマ）と呼ばれ、その病態は褐色細胞腫と同様である。また腎細胞癌との合併も認められ、遺伝性症例（von Hippel-Lindau 病、遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群）や偶発的同時発生した症例がある。

今回われわれは、腎細胞癌に併発した非定型的なリンパ節腫脹を術前に傍神経節腫と診断し一期的に手術を施行することができた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

患者：64歳、男性
 主訴：なし
 既往歴：サルコイドーシス（30年前）、高血圧（バルサルタン 40 mg 内服中）
 家族歴：特記すべき事項なし
 現病歴：2008年3月に人間ドックでの超音波検査に

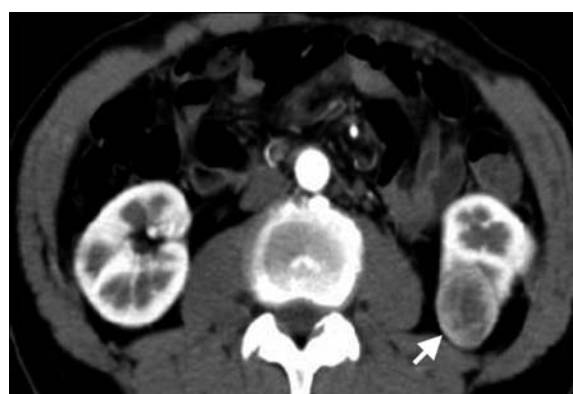


Fig. 1. Enhanced abdominal CT showed left renal tumor, 3.4 cm in diameter (arrow).

* 現：神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

** 現：静岡県立総合病院泌尿器科

*** 現：The Department of Medical Oncology, Dana-Faber Cancer Institute and Harvard Medical School

**** 現：宮崎大学医学部泌尿器科教室

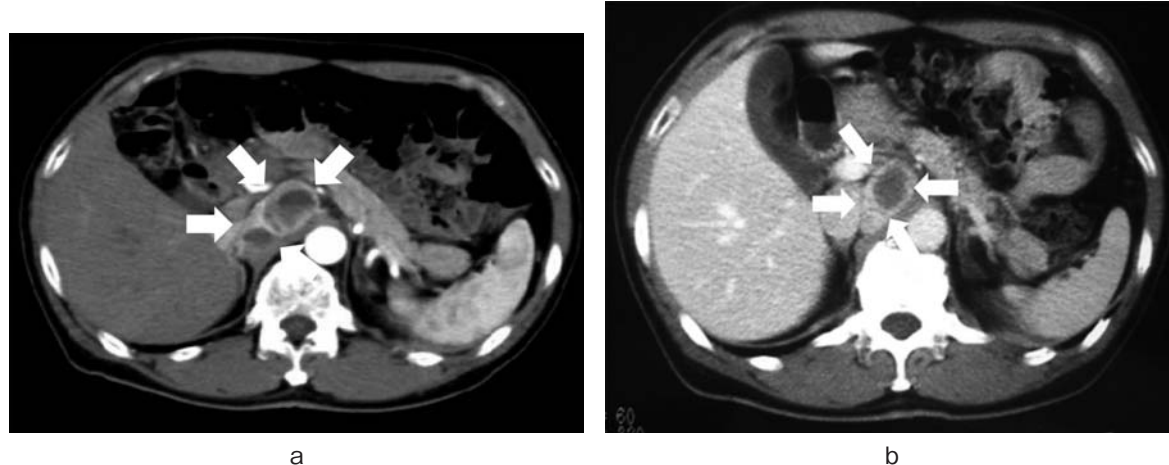


Fig. 2. Enhanced abdominal CT showed the tumor located on back of inferior vena cava, 5.5 cm in diameter (arrows), (a) This time, (b) 2 years ago.

て左腎腫瘍を指摘され近医を受診。CTにて左腎腫瘍および下大静脈背側に腫瘍を指摘され、精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長 163 cm，体重 59.9 kg，血圧 147/93 mmHg，脈拍 73/分整。身体所見に明らかな異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液一般・生化学検査，尿検査では明らかな異常はなし。

画像検査：CT：左腎下極に最大径 3.4 cm の境界明瞭で被膜を有する内部不均一な腫瘍性病変を認めた。腫瘍は hypervascular でよく造影されたが，後期相では wash out されず造影範囲が拡大した (Fig. 1)。また下大静脈背側に最大径 5.5 cm の境界明瞭で内部に出血を疑う fluid-fluid level のある腫瘍性病変を認めた。造影では早期相から腫瘍辺縁のみ染まり，後期相に移っても wash out されなかった (Fig. 2a)。

入院後経過：左腎腫瘍は CT 所見から腎細胞癌が考えられた。下大静脈背側腫瘍については，サルコイドーシスのフォローで 2 年前に他院で撮影された CT

ですでに腫瘍が存在していたが左腎腫瘍は認めなかったこと (Fig. 2b) および左腎腫瘍は 4 cm 未満のためリンパ節転移としては非定型的であり，他の疾患も鑑別する必要があった。鑑別疾患として，①消化器癌由来のリンパ節転移，②悪性リンパ腫，③サルコイドーシス，④傍神経節腫を挙げた。CT 上腫瘍は比較的早期から造影効果を認めたことや内部に出血を疑う所見があったことから傍神経節腫を疑い， ^{131}I -MIBG シンチグラフィを施行したところ下大静脈背側の腫瘍に一致して MIBG の集積を認めた (Fig. 3)。また内分泌学的検査で尿中 VMA が 6.7 mg/day (正常値：1.5~4.3) と上昇していた。以上より腎細胞癌および傍神経節腫と診断した。 α 遮断薬投与および生理食塩水点滴にて術前処置を行い，肋骨弓下腹部横切開にて一期的に腫瘍摘除することにした。

術中所見：肋骨弓下腹部横切開にて腹腔内に到達した。上行結腸および十二指腸を授動し，肝左葉および尾状葉を脱転したところ下大静脈背側に腫瘍を同定した。腫瘍は周囲との癒着を認めず容易に剥離可能であった。続いて皮膚切開を左へ延長し左根治的腎摘除術を施行した。手術時間は 4 時間 16 分，出血量は 440 ml であった。なお術中血圧の変動は認めず安全に手術が施行できた。

摘出標本：腎腫瘍は，肉眼的に腎腹側下極に局限した 28×27×27 mm 大の境界明瞭な充実性腫瘍であった。組織学的には中型から大型で核小体の明瞭な核を有し，好酸性顆粒を細胞質に持つ腫瘍細胞が包巣を形成し増殖していた。またコロイド鉄染色にて部分的に陽性所見を認めた。以上より chromophobe type の renal cell carcinoma で組織学的異型度は G3>G2 を示し，浸潤増殖様式は INFα と診断した (Fig. 4a, b)。

下大静脈の腫瘍は，肉眼的には 58×42×24 mm 大の充実性境界明瞭な腫瘍で，内部は黄色，斑状の出血や凝血塊が貯留していた。組織学的には類円形核をも

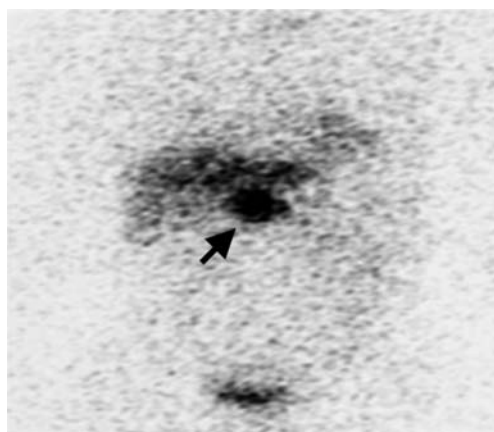


Fig. 3. ^{131}I -MIBG scintigraphy showed ^{131}I -MIBG uptake in the tumor located on back of inferior vena cava (arrow).

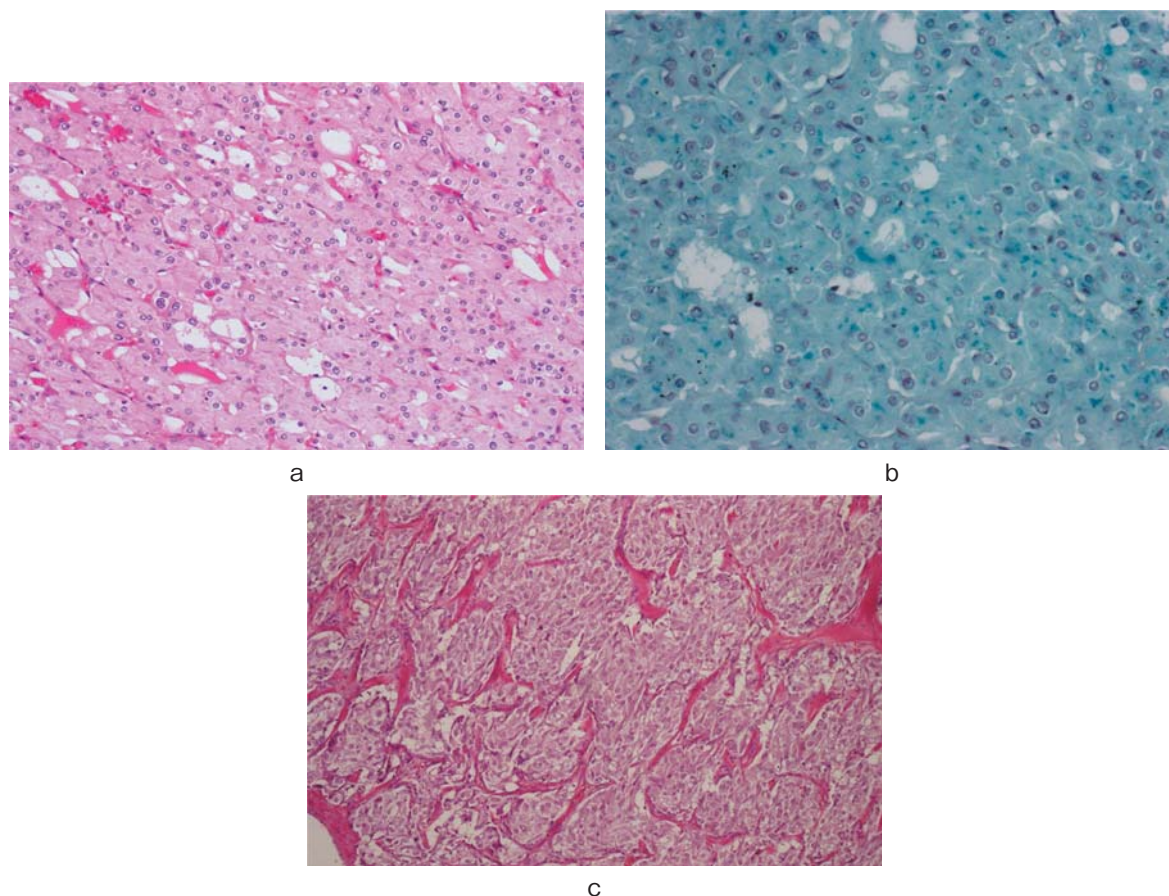


Fig. 4. (a) Histological findings showed chromophobe renal cell carcinoma (HE stain $\times 200$). (b) Colloidal iron stain demonstrates focal cytoplasmic positivity (colloidal iron stain $\times 200$). (c) Histological findings showed paraganglioma (HE stain $\times 200$).

つ N/C 比低い細胞の充実性増殖を認め、核の大小不揃いな菱形細胞が小胞巣を形成し Zellballen 構造を呈して増殖していた (Fig. 4c). 以上より傍神経節腫と診断された. 悪性度の評価は, Kimura らの scoring scale では score 3 で中分化型であり⁵⁾, Thompson らの scoring scale では score 4 となり⁶⁾, low grade の悪性傍神経節腫が否定できないと考えられた.

術後経過: 明らかな循環動態の変動を認めず, 術後 14 日目に退院となった. 術後 2 年 7 カ月が経過するが現在のところ再発は認めていない.

考 察

本症例は術前に下大静脈背側の腫瘍の鑑別に苦慮した. 一元的には腎細胞癌のリンパ節転移が考えられた. 腎細胞癌におけるリンパ網は複雑ではあるが, Parker らは 72 例の剖検症例で左腎のリンパ液の流れを検討し, まず同側腎門部リンパ節および傍大動脈リンパ節に流れることを報告した¹⁾. そして Marshall らが同領域を左腎細胞癌の所属リンパ節郭清範囲と提唱した²⁾. 本邦の腎癌取り扱い規約分類でも同領域を所属リンパ節とし³⁾, 北村らはリンパ節転移を有した腎細胞癌 20 例のうち 19 例は腎門部リンパ節に転移を認めた

と報告している⁴⁾. 以上より対側のみにリンパ節転移を有することは非定型的と考え, 他疾患の可能性を疑った.

腎細胞癌と傍神経節腫の合併例には遺伝性症例と偶発の同時発生した症例がある. 遺伝性疾患には von Hippel-Lindau (vHL) 病と遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群 (hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome, 以下 HPPS) が知られている. vHL 病は常染色体優性遺伝の形式をとる家族性腫瘍症候群の 1 つで発生頻度は 36,000 人に 1 人とされ, 褐色細胞腫のほかに腎細胞癌 (淡明細胞型), 網膜血管腫, 中枢神経の血管芽腫などを来す. 本症例は家族的な発症が認められないこと, 中枢神経系や網膜血管腫が認められないこと, 嫌色素性腎細胞癌であることから vHL 病との関連は否定的であると考えられた.

他に遺伝性疾患として HPPS がある⁷⁾. 原因遺伝子としてはコハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase, 以下 SDH) をコードするサブユニットの遺伝子の変異が同定されている. SDH はミトコンドリア内膜に存在し TCA 回路および電子伝達系酵素複合体の一部として作用しており, 4 つのサブユニット

Table 1. Cases of renal cell carcinoma associated with paraganglioma sporadically

No	年齢	性別	腎細胞癌		傍神経節腫		
			組織型	病期	部位	術前症状	術前診断
1 ¹²⁾	29	男性	不明	pT1a	傍大動脈	高血圧発作	傍神経節腫
2 ¹³⁾	63	男性	淡明細胞	pT1a	膀胱	なし	膀胱癌
3 ¹⁴⁾	30	男性	乳頭状	pT1a	傍大動脈	高血圧発作	傍神経節腫
4 ¹⁵⁾	64	男性	淡明細胞	pT1a	大動静脈間	なし	リンパ節転移
自験例	64	男性	嫌色素性	pT1a	下大静脈背側	なし	傍神経節腫

(SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) からなっている。これらの発見により最新のコンセンサスとしては、褐色細胞腫/傍神経節腫の全体の25%が遺伝性であり、これまで臨床的に散発性と思われていた症例の10~15%が遺伝性とされている⁸⁾。その中でもSDHB変異は腹部傍神経節腫を初発とし、高率に遠隔転移（悪性化）を引き起こすと言われている。またSDHBは腎細胞癌の原因遺伝子とも言われ組織型として淡明細胞型や嫌色素性細胞型などが同定されている。また褐色細胞腫/傍神経節腫との合併例も最近報告されている⁹⁻¹¹⁾。本症例では遺伝子検査を施行していないためこれらの遺伝子の関与の有無は不明であるが、病理結果からlow gradeの悪性傍神経節腫が否定できないと考えられるため今後も定期的に画像検査にて再発の有無を確認する必要がある。

偶発的に発症した症例はこれまでに本邦で4例報告されており、本症例が5例目となる (Table 1)¹²⁻¹⁵⁾。高血圧発作など特有の症状を認めた2例は術前に傍神経節腫と診断がされているが、残り2例は症状を認めなかったため術前に診断されず手術が行われている。自験例は無症状だったが術前に傍神経節腫を診断することができた。腎腫瘍は画像上腎細胞癌が疑われ、傍神経節腫も2年前より増大傾向を示し悪性の可能性が十分に考えられたため、一期的に摘除することを選択した。当院では本来今回のようなサイズの腎腫瘍が単発で存在する場合は体腔鏡下に手術を行うが、本症例は傍神経節腫を合併しており一期的に摘除するため肋骨弓下腹部横切開を選択した。また術中循環動態が大きく変動する可能性や傍神経節腫摘除に難渋することが予想され、迅速に手術を施行するために3cm大の腎腫瘍だったが腎摘除を選択した。しかし実際は術前処置を十分に行ったことで術中に大きな血圧変動なく、また傍神経節腫は周囲との癒着を認めず容易に剥離可能であったため、腎腫瘍については腎部分切除を考慮したほうがよかったと考えている。

結 語

術前に診断しえた傍神経節腫と腎細胞癌の合併症例を経験した。非定型的なリンパ節腫脹を有する腎細胞

癌においては、傍神経節腫の合併を念頭に置き術前に精査する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第206回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Parker AE: Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genitourinary system. *Am J Anat* **56**: 409-443, 1935
- 2) Marshall FF and Powell KC: Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. *J Urol* **128**: 677-681, 1982
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編: 腎癌取り扱い規約 (第3版). p 41-47, 金原出版, 東京, 1999
- 4) 北村康男, 渡辺 学, 小松原秀一, ほか: 所属リンパ節転移を伴う腎細胞癌症例の検討. *泌尿紀要* **41**: 433-438, 1995
- 5) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, et al.: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* **16**: 23-32, 2005
- 6) Thompson LD: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* **26**: 551-566, 2002
- 7) 竹越一博, 磯部和正, 川上 康: 遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群 (hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome) の遺伝子診断. *Urol View* **6**: 33-41, 2008
- 8) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnet H, Mannelli M, et al.: Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol* **65**: 699-705, 2006
- 9) Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, et al.: Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet* **74**: 153-159, 2003

- 10) Ricketts C, Woodward ER, Killick P, et al.: Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst **100**: 1260-1262, 2008
- 11) Richard S, Lidereau R and Giraud S: The growing family of hereditary renal cell carcinoma. Nephrol Dial Transpl **19**: 2954-2958, 2004
- 12) 大石誠一, 伊藤清治, 佐々木雅人, ほか: 高レニン性高アルドステロン症による低K血症と腎癌を合併した悪性褐色細胞腫の1例. 日内分泌会誌 **70**: 709, 1994
- 13) Hiromoto Y, Fuji K, Inoue K, et al.: Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder associated with renal cell cancer: a case report. Nishinippon J Urol **60**: 772-775, 1998
- 14) 稲留彰人, 吉田正貴, 高橋 渡, ほか: 腎細胞癌を合併した悪性褐色細胞腫の1例. 西日泌尿 **60**: 622-625, 1998
- 15) 郷原真輔, 小林知子, 黒瀬恭平, ほか: リンパ節転移を疑わせた後腹膜神経原性腫瘍の2例. 西日泌尿 **68**: 55-59, 2006

(Received on January 19, 2011)

(Accepted on April 3, 2011)